



Gdański Uniwersytet Medyczny

Karolina Komorowska-Jagielska

Retrospektywna ocena ryzyka sercowo-naczyniowego w grupie biorców nerki

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

PROMOTOR: Prof. dr hab. n. med. Alicja Dębska-Ślizień

Promotor pomocniczy: Dr n. med. Zbigniew Heleniak

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych

Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk 2021

Składam serdeczne podziękowania:

Pani Profesor Alicji Dębskiej – Ślizień,
Promotorowi mojej rozprawy doktorskiej, za wsparcie merytoryczne, za cenne wskazówki
przy pisaniu publikacji oraz za wielkie pokłady cierpliwości i dobre słowo na co dzień

Dr Zbyszkowi Heleniakowi,
Promotorowi pomocniczemu, za wprowadzenie mnie w kręte ścieżki naukowe
oraz za chroniczną naukową mobilizację

Moim Kochanym Rodzicom,
za nieustanne wsparcie i wiarę w to, że się uda

oraz

Mojej Kochanej Rodzinie, Mężowi Rafałowi, Dzieciom Tymkowi i Poli,
za wyrozumiałość podczas gromadzenia materiału do rozprawy doktorskiej i za to, że zawsze
mogę na Nich liczyć

SPIS TREŚCI:

<i>WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W ROZPRAWIE DOKTORSKIEJ</i>	<i>4</i>
<i>WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ.....</i>	<i>6</i>
<i>STRESZCZENIE</i>	<i>7</i>
<i>WPROWADZENIE</i>	<i>10</i>
<i>CELE SZCZEGÓŁOWE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ</i>	<i>11</i>
<i>OMÓWIENIE METODYKI I WYNIKÓW PRZEPROWADZONYCH ANALIZ ZAWARTYCH W PUBLIKACJACH WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ WRAZ Z KRÓTKĄ DYSKUSJĄ</i>	<i>11</i>
<i>PODSUMOWANIE</i>	<i>29</i>
<i>STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIĘSKIM</i>	<i>30</i>
<i>PIŚMIENNICTWO</i>	<i>33</i>
<i>PUBLIKACJE WŁASNE</i>	<i>38</i>

WYKAZ SKRÓTÓW STOSOWANYCH W ROZPRAWIE DOKTORSKIEJ:

ACC- American College of Cardiology

AHA - American Heart Association

AR - acute rejection / ostre odrzucanie

AST - American Society of Transplantation

ATG – anti-thymocyte globulin/ przeciwciała antytymocytarne

ATN - acute tubular necrosis / ostra martwica cewek

B+ biorca CMV IgG pozytywny/ B- biorca CMV IgG negatywny

CABG - coronary arteries bypass grafting / pomostowanie aortalno-wieńcowe

CHD – coronary hart disease

CHF - congestive heart failure

ChNS – choroba niedokrwienna serca

CKD – chronic kidney disease

CMV -cytomegalovirus / wirus cytomegalii

CsA - cyklosporyna

CV - cardiovascular

D+ dawca CMV IgG pozytywny / D- dawca CMV IgG negatywny

DGF - delayed graft function / opóźniona funkcja graftu

DM - diabetes mellitus / cukrzyca

DO – dializa otrzewnowa

EKG - elektrokardiogram

GFR - glomerular filtration rate / filtracja kłębuszkowa

HD - hemodializa

HDL - high-density lipoprotein / lipoproteina wysokiej gęstości

IS – immunosupresja

KTx – kidney transplantation / transplantacja nerki

LVH – left ventricular hypertrophy / przerost mięśnia lewej komory

MI – myocardial infarction / zawał mięśnia sercowego

NT – nadciśnienie tętnicze

OR - odd ratio / iloraz szans

OZW - ostry zespół wieńcowy

PChN – przewlekła choroba nerek

PCI – percutaneous coronary intervention / przezskórna angioplastyka wieńcowa

PTDM - post transplant diabetes mellitus / cukrzyca potransplantacyjna

RBBB - right bundle branch block / blok prawej odnogi pęczka Hisa

RCRI - revised cardiac risk index / zrewidowany wskaźnik ryzyka sercowego

RTRs - renal transplant recipients / biorcy nerki

SN – sercowo-naczyniowy

TAC - takrolimus

TIA – transient ischemic attack / przemijający atak niedokrwienny

WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ:

Praca oryginalna: Assessment of cardiovascular risk during peritransplant period in renal transplant recipients.

Transplant Proc. 2014 Oct; 46(8): 2724-2728.

Punktacja ministerstwa: 15.00

IF: 0,959

Praca oryginalna: Cytomegalovirus status of kidney transplant recipients and cardiovascular risk.

Transplant Proc. 2018 Jul-Aug; 50(6): 1868-1873.

Punktacja ministerstwa: 15.00

IF: 0,959

Praca poglądowa: Wczesne i późne ryzyko sercowo-naczyniowe u biorców nerki – przegląd literatury.

Forum Nefrologiczne 2016, tom 9, nr 2, 1-10.

STRESZCZENIE

WSTĘP:

Główną przyczyną śmierci pacjentów z chorobami nerek, w tym po transplantacji nerki (KTx) są choroby sercowo-naczyniowe (SN). Notuje się wysoką śmiertelność z powodów SN wśród pacjentów w zaawansowanym stadium przewlekłej choroby nerek (PChN), a dializoterapia dodatkowo potęguje SN ryzyko zgonu. Nie podlega dyskusji fakt, że KTx wydłuża życie pacjenta z PChN, poprzez zwolnienie progresji choroby niedokrwiennej serca (ChNS), na co najpewniej istotny wpływ ma poprawa filtracji kłębuszkowej (GFR, glomerular filtration rate). Po kilku miesiącach po KTx ryzyko SN maleje, pozostaje jednak wyższe niż w populacji ogólnej. W populacji biorców nerki, incydenty SN odpowiadają nawet za 42% zgonów, zatem choroby SN istotnie przyczyniają się nie tylko do śmierci biorcy, ale też do utraty nerki przeszczepionej. Należy także nadmienić, że oprócz czynników ryzyka SN obecnych w populacji ogólnej, istnieją także czynniki ryzyka SN charakterystyczne tylko dla populacji pacjentów z PChN oraz czynniki ryzyka SN, związane z transplantacją nerki, co dodatkowo sprzyja rozwojowi miażdżycy i chorób SN.

Niewątpliwie biorcy nerki są szczególną populacją pacjentów, różniącą się od populacji ogólnej, dlatego tak istotna jest wnikliwa ocena ryzyka SN przed kwalifikacją do KTx.

CEL PRACY:

Prace oryginalne:

1. Retrospektywna (pięcioletnia) ocena ryzyka wystąpienia incydentu SN wśród biorców nerki za pomocą zrewidowanego wskaźnika ryzyka sercowego (RCRI, Revised Cardiac Risk Index).
2. Retrospektywna (siedmioletnia) ocena wpływu infekcji wirusem cytomegalii (CMV, cytomegalovirus) na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych wśród biorców nerki.

Praca poglądowa:

3. Ocena wczesnego i późnego ryzyka SN u biorców nerki na podstawie dostępnej literatury.

MATERIAŁ I METODY:

Do badań zostali włączeni biorcy nerki przeszczepieni w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym, w latach 2007-2009 (pierwsza praca) oraz 2007-2013 (druga praca), pozostający pod opieką

Poradni Nefrologiczno – Transplantacyjnej przy Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych.

Retrospektywna ocena ryzyka wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego (SN), wśród biorców nerki została dokonana przy użyciu zrewidowanego wskaźnika ryzyka sercowego (RCRI, Revised Cardiac Risk Index), który ocenia ryzyko wystąpienia dużego incydentu SN w okresie okołoperacyjnym, u pacjentów poddawanych zabiegowi operacyjnemu, za wyjątkiem operacji kardiochirurgicznych. Tzw. duży incydent SN to: zawał mięśnia sercowego (MI, myocardial infarction), obrzęk płuc, migotanie komór, całkowity blok serca - każdy z tych stanów wiąże się z dużym ryzykiem zgonu. Składowe do wyliczenia wskaźnika RCRI biorą pod uwagę: procedurę chirurgiczną, wywiad w kierunku ChNS, zastoinowej niewydolności serca (NS), udaru mózgu oraz insulinoterapię i stężenie kreatyniny w wywiadzie przedtransplantacyjnym. Obecność którejkolwiek składowej wskaźnika RCRI daje 1 punkt. 0 punktów oznacza 0,4% ryzyko wystąpienia dużego incydentu SN, 1 punkt to ryzyko 0,9%, 2 punkty to ryzyko 6,6%, 3 lub więcej punktów to 11% ryzyko wystąpienia dużego incydentu SN. W diagnostyce infekcji CMV zastosowano antygenowy test pp65 i test wykrywania DNA wirusa CMV we krwi (PCR, polimerase chain reaction). Test pp65 jest szybkim, półilościowym testem immunofluorescencyjnym wykrywającym fosfoproteinę 65 w leukocytach wielojądrzastych zakażonych CMV. Wyniki wyrażono jako liczbę komórek pp65-dodatnich na liczbę ocenianych leukocytów. Test PCR wykrywa DNA CMV we krwi obwodowej, wyniki są wyrażane ilościowo jako ilość kopii DNA CMV na mililitr. Analizę serologiczną CMV, wśród biorców przeprowadzono za pomocą testu immunoenzymatycznego tuż przed transplantacją. Serologię CMV dawcy uzyskiwano z dokumentacji medycznej.

MI był diagnozowany na podstawie objawów klinicznych, 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu (EKG) oraz enzymów martwicy mięśnia sercowego. Udar mózgu był udokumentowany na podstawie badania neurologicznego oraz badania obrazowego głowy (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny).

Praca poglądowa przedstawia analizę dostępnego piśmiennictwa.

WYNIKI:

1. W okresie 5-letniej obserwacji w badanej grupie biorców, wystąpiło łącznie 11 incydentów SN, u 9 pacjentów (dwóch pacjentów dwukrotnie przeżyło udar mózgu). U pięciu spośród tych 9 pacjentów wskaźnik RCRI wynosił 2 punkty (6,6% ryzyko SN), co było związane z wysokim

ryzykiem wystąpienia incydentu SN, natomiast u czterech pacjentów RCRI wynosił > 3 punktów (11% ryzyko SN), co wiązało się z bardzo wysokim ryzykiem incydentu SN.

2. W okresie 7-letniej obserwacji, w badanej grupie wystąpiło 26 incydentów SN, u 22 (8,66%) pacjentów (1 pacjent przeżył udar 2-krotnie, 1 pacjent przeżył udar 2 krotnie i MI, 1 pacjent miał udar i przemijający atak niedokrwienny (TIA, transient ischemic attack)). ChNS była zdiagnozowana u 9 (z 22 pacjentów), 4 pacjentów (z 22) przeżyło MI, a 1 (z 22) udar w okresie przedtransplantacyjnym. Spośród 22 biorców, którzy przeżyli incydent SN po KTx na infekcję CMV zachorowało 9 (40,9%) pacjentów. Dla porównania, infekcję CMV zdiagnozowano u 33,6% pacjentów bez incydentu SN po KTx. Warto też nadmienić, że wśród pacjentów, którzy zachorowali na infekcję CMV, u 10,3% wystąpił incydent SN. Należy podkreślić, że wśród 50 biorców nerki, u których zdiagnozowano ChNS przed KTx, u 18% pacjentów wystąpił incydent SN po KTx.

3. Przedstawiona praca pogładowa kreśli nowy, bardzo ciekawy obraz pacjentów z niewydolnością nerek, w tym także biorców nerki jako grupy narażonej na wysokie i bardzo wysokie ryzyko SN. Dodatkowo praca tłumaczy na czym polegają trudności diagnostyczne ChNS w populacji pacjentów z PChN i biorców nerki.

WNIOSKI:

1. W badanej grupie chorych po transplantacji nerki wskaźnik RCRI okazał się najważniejszym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia incydentu SN, może być zatem pomocnym narzędziem w przedtransplantacyjnej ocenie ryzyka SN.

2. W przeprowadzonej analizie nie wykazano wpływu infekcji CMV na wystąpienie incydentów SN u chorych po transplantacji nerki.

3. Większość algorytmów, oceniających ryzyko SN przeznaczonych dla populacji ogólnej nie odzwierciedla realnego stopnia ryzyka SN w grupie chorych z PChN i po KTx, ponieważ nie uwzględniają czynników ryzyka SN charakterystycznych tylko dla tej grupy pacjentów.

WPROWADZENIE

Choroby układu sercowo-naczyniowego (SN) są główną przyczyną zgonu wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), w tym pacjentów dializowanych i po transplantacji nerki (KTx, kidney transplantation) [2,10-12]. W ostatnich latach długość życia biorców i czas funkcjonowania nerki przeszczepionej znacznie się wydłużyły [1], jednak choroby SN nadal stanowią poważny problem kliniczny [1-3]. Śmiertelność z powodów SN, wśród pacjentów w zaawansowanym stadium PChN, jest 10–20-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej. Dodatkowo śmiertelność z powodów SN zwiększa się w okresie dializoterapii, a kolejne lata leczenia dializami jeszcze potęgują to ryzyko śmierci [4]. KTx znacznie wydłuża życie pacjenta z PChN, głównie poprzez zwolnienie progresji choroby niedokrwiennej serca (ChNS), co związane jest z poprawą filtracji kłębuszkowej (GFR, glomerular filtration rate) i przejściem ze schyłkowego stadium PChN (stadium 5) do stadium 3 bądź niższego. Po okresie 3–6 miesięcy po KTx ryzyko SN maleje, jednak pozostaje około 2-krotnie wyższe niż w populacji ogólnej [3]. Czynniki ryzyka SN stwierdzone przed KTx są obecne także po zabiegu transplantacji, co sprzyja dalszemu rozwojowi miażdżycy [2]. Wśród biorców nerki, incydenty SN odpowiadają za blisko połowę (42%) zgonów, w tym u 5% pacjentów mają one miejsce w pierwszych 12 miesiącach po KTx [2]. Zatem choroby SN znacząco przyczyniają się nie tylko do śmierci biorcy, ale także do utraty przeszczepu [3,8,9]. Lentine i wsp. wykazali, że śmiertelność po przebytych ostrym zespole wieńcowym (OZW), wśród biorców nerki w pierwszym roku po KTx wynosi 24%, w ciągu 2 lat 30–38% i aż 45% w ciągu 5 lat [9]. Wykazano, że wraz ze stopniowym wzrostem stężenia kreatyniny i spadkiem GFR rośnie ryzyko SN [10]. Związane jest to z obecnością tak zwanych nieklasycznych czynników ryzyka SN, charakterystycznych dla pacjentów z chorobą nerek: stres oksydacyjny, utrzymujący się przewlekły stan zapalny, dysfunkcja śródbłonna czy zwiększona sztywność tętnic. Ponadto wśród omawianej populacji biorców, bardziej niż w populacji ogólnej rozpowszechnione są klasyczne czynniki ryzyka chorób SN, a zwłaszcza nadciśnienie tętnicze (NT) [11]. Dodatkowo ryzyko SN w momencie KTx spotęgowane zostaje przez czynniki ryzyka związane z samą transplantacją, tj. czas zimnego niedokrwienia i opóźnione podjęcie funkcji przez nerkę przeszczepioną (DGF, delayed graft function), ostre odrzucanie (AR, acute rejection) przeszczepu, toksyczność immunosupresji (IS) oraz cukrzycę potransplantacyjną (PTDM, post transplant diabetes mellitus). Według niektórych autorów ryzyko SN zwiększa infekcja cytomegalowirusem (CMV, cytomegalovirus) [2,9,11-13].

Wszystko to powoduje, że potencjalni biorcy nerki są szczególną populacją, wymagającą wyjątkowo wnikliwej oceny ryzyka SN przed kwalifikacją do KTx [2].

Właściwa ocena ryzyka SN wśród biorców nerki i właściwe ich leczenie, mają istotny wpływ na przebieg hospitalizacji w okresie okołotransplantacyjnym, a co się z tym wiąże z dobrostanem pacjenta [2].

CELE SZCZEGÓŁOWE ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Prace oryginalne:

1. Retrospektywna ocena ryzyka wystąpienia incydentu SN wśród biorców nerki za pomocą zrewidowanego wskaźnika ryzyka sercowego (RCRI, Revised Cardiac Risk Index).
2. Retrospektywna ocena wpływu infekcji wirusem cytomegalii na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych wśród biorców nerki.

Praca poglądowa:

3. Ocena wczesnego i późnego ryzyka SN u biorców nerki na podstawie dostępnej literatury.

Cele pracy zostały zrealizowane w cyklu 3 spójnych tematycznie prac (2 oryginalne i jedna poglądowa) opublikowanych w recenzowanych czasopismach naukowych.

OMÓWIENIE METODYKI I WYNIKÓW PRZEPROWADZONYCH ANALIZ ZAWARTYCH W PUBLIKACJACH WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ WRAZ Z KRÓTKĄ DYSKUSJĄ

Badania wykonane w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej podzielono na dwie części: pierwszą, obejmującą badanie ryzyka SN za pomocą zrewidowanego wskaźnika ryzyka sercowego (RCRI, Revised Cardiac Risk Index) oraz drugą, obejmującą wpływ infekcji CMV na wystąpienie incydentów SN, w badanej grupie biorców nerki.

Do badania, w obu przypadkach zostali włączeni biorcy nerki przeszczepieni w Uniwersyteckim Centrum Klinicznym, pozostający pod opieką Poradni Nefrologiczno – Transplantacyjnej przy Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych.

Praca oryginalna: **Assessment of cardiovascular risk during peritransplant period in renal transplant recipients. Transplant Proc. 2014 Oct; 46(8): 2724-2728.**

Punktacja ministerstwa: 15.00

IF: 0,959

W ramach tej pracy starano się zrealizować pierwszy cel rozprawy doktorskiej i ocenić ryzyko wystąpienia incydentu SN w okresie około- i pooperacyjnym wśród biorców nerki za pomocą wskaźnika RCRI.

Materiał

W badaniu uczestniczyło 100 biorców nerki (60m/40k), przeszczepionych w latach 2007-2009. Wszyscy biorcy otrzymali nerkę od dawcy zmarłego. Średni wiek badanej grupy wynosił 45.6 lat (zakres 18-74 lat). W okresie przedtransplantacyjnym 61 pacjentów było hemodializowanych (HD), 16 dializowanych otrzewnowo (DO), a 8 pacjentów było dializowanych obiema metodami. Średni czas leczenia nerkozastępczego wynosił 28,8 miesięcy. 15 pacjentów było przeszczepionych wyprzedzająco. W okresie przedtransplantacyjnym, u 13 (13%) pacjentów rozpoznano cukrzycę (DM, diabetes mellitus). Sześciu pacjentów miało DM typu 1, a siedmiu DM typu 2, gdzie średni czas trwania cukrzycy wynosił odpowiednio 23.5 i 16.8 lat. 96 (96%) badanych chorowało na NT, a 15 (15%) na ChNS. W okresie przedtransplantacyjnym choroba SN była zdiagnozowana u 15 (15%) pacjentów. W analizowanej populacji, przed transplantacją wystąpiło łącznie 10 incydentów SN u 8 pacjentów (7- zawałów serca (MI, myocardial infarction), 2- udary, 1- przemijający atak niedokrwienny (TIA, transient ischemic attack)). Czterech (4%) chorych przeżyło przeszłowanie naczyń wieńcowych (CABG, arteries bypass grafting).

Podczas kwalifikacji pacjentów do transplantacji nerki, test wysiłkowy był przeprowadzony u 37 (37%) pacjentów (u 27 pacjentów wynik testu wysiłkowego był ujemny, u 9 niediagnostyczny, a u 1 dodatni). Echokardiograficzna próba wysiłkowa była wykonana u 3 (3%) pacjentów i u wszystkich badanych uzyskano wynik negatywny. Koronarografia była wykonana u 31 (31%) pacjentów, w tym u 7 chorych z DM. W pięciu przypadkach konieczna była implantacja stentu do tętnicy wieńcowej lub przezskórna angioplastyka wieńcowa (PCI, percutaneous coronary intervention).

Metodyka badania

Retrospektywna analiza ryzyka SN u biorców nerki została dokonana przy użyciu wskaźnika RCRI, który ocenia ryzyko wystąpienia dużego incydentu SN w okresie okołoperacyjnym, u pacjentów poddawanych zabiegowi operacyjnemu, za wyjątkiem operacji kardiochirurgicznych. Tzw. duży incydent SN to: MI, obrzęk płuc, migotanie komór, całkowity blok serca - każdy z tych stanów wiąże się z dużym ryzykiem zgonu. Wszystkie składowe do wyliczenia wskaźnika RCRI przedstawia tabela 1.

Obecność którejkolwiek składowej wskaźnika RCRI daje 1 punkt. 0 punktów oznacza 0,4% ryzyko wystąpienia dużego incydentu SN, 1 punkt to ryzyko 0,9%, 2 punkty to ryzyko 6,6%, 3 lub więcej punktów to 11% ryzyko wystąpienia dużego incydentu SN.

MI był diagnozowany na podstawie objawów klinicznych, 12-odprowadzeniowego elektrokardiogramu (EKG) oraz enzymów martwicy mięśnia sercowego. Udar mózgu był udokumentowany na podstawie badania neurologicznego oraz badania obrazowego głowy (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny).

Tabela 1. Składowe wskaźnika RCRI (revised cardiac risk index) [14].

RCRI		punkty
Procedura chirurgiczna wysokiego ryzyka	- śródtrzewnowo	1
	- wewnątrz klatki piersiowej	1
	- powyżej więzadła pachwinowego	1
Wywiad w kierunku choroby niedokrwiennej serca	- zawał mięśnia sercowego w wywiadzie	1
	- dodatni wynik testu wysiłkowego w wywiadzie	1
	- obecne dolegliwości bólowe w klatce piersiowej wtórnie do zawału mięśnia sercowego	1
	- farmakoterapia lekami z grupy nitratów	1
	- patologiczny załamek Q w EKG	1
Wywiad w kierunku zastoinowej niewydolności serca	- zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie	1
	- obrzęk płuc	1
	- nocna napadowa duszność	1
	- rozdwojenie tonów serca lub trzeci ton serca	1
	- zastój żylny w rtg płuc	1
Wywiad w kierunku udaru mózgu	- TIA lub udar w wywiadzie	1
Insulinoterapia w wywiadzie przedtransplantacyjnym		1
Poziom kreatyniny > 2.0 mg/dL w wywiadzie przedtransplantacyjnym		1

Skróty: EKG , elektrokardiografia; RCRI, revised cardiac risk index / zrewidowany wskaźnik ryzyka sercowego; TIA, transient ischemic attack/ przemijający atak niedokrwienny;

Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu programu Statistica, wersja 10.0. (StatSoft, Inc. 2011). Standardowe statystyki opisowe dla danych ilościowych sporządzono z zastosowaniem następujących parametrów: średnia, mediana, odchylenie standardowe. Zgodność rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym uzyskano przy zastosowaniu testu Shapiro-Wilka. Porównywania międzygrupowe zmiennych o rozkładzie normalnym wykonano przy pomocy testu t-studenta. W przypadku, gdy rozkład znacznie odbiegał od rozkładu normalnego zastosowano test U Manna-Whitneya (porównania dwóch prób) bądź Kruskala-Wallisa (porównania wielu prób). Korelacje między zmiennymi oceniono metodą Pearsona lub metodą Spearmana. Związki między zmiennymi o charakterze jakościowym oceniono testem chi-kwadrat lub dokładnym testem Fishera. Ilorazy szans (OR, odds ratio) z 95% zakresami ufności określano metodą regresji logistycznej. We wszystkich testach, jako znamiennego poziomu istotności statystycznej uznano $p < 0,05$.

Omówienie wyników

U 82 (82%) biorców wskaźnik RCRI wynosił 2 punkty, co wiązało się z 6,6% ryzykiem wystąpienia incydentu SN. U pozostałych 18 (18%) pacjentów RCRI wynosiło > 3 punktów, co wiązało się z 11% ryzykiem wystąpienia incydentu SN. Średnia wartość wskaźnika RCRI wynosiła 2.26 punktów, ze średnim ryzykiem wystąpienia incydentu SN 7,39%.

W okresie okołoperacyjnym nie obserwowano incydentu SN.

W okresie 5-letniej obserwacji w badanej grupie, wystąpiło łącznie 11 incydentów SN, u 9 pacjentów (dwóch pacjentów dwukrotnie przebyło udar mózgu). Większość incydentów SN (4 udary i 3 MI) wystąpiło w pierwszych 25 miesiącach po KTx. U jednego pacjenta udar mózgu przyczynił się do jego śmierci. Średni wiek pacjentów, którzy przebyli incydent SN po KTx wynosił 50.5 lat. Charakterystykę pacjentów, którzy przebyli incydent SN po transplantacji, wraz z ujęciem diagnostyki kardiologicznej sprzed transplantacji przedstawia Tabela 2.

U pięciu (5%) pacjentów wskaźnik RCRI wynosił 2 punkty (6,6%), co było związane z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentu SN, natomiast u czterech (4%) pacjentów RCRI wynosiło > 3 punkty (11%), co wiązało się z bardzo wysokim ryzykiem incydentu SN.

Tabela 2. Charakterystyka pacjentów, którzy przebyli incydent sercowo-naczyniowy w okresie potransplantacyjnym, z ujęciem diagnostyki kardiologicznej, z okresu kwalifikacji do transplantacji.

Lp	DM	NT	ChNS	MI przed KTx	Udar przed KTx	Koronarografia przed KTx	CABG	Test wysiłkowy	Echo dobutaminowe	RCRI (%)	Incydent SN po KTx
1.	0	1	1	1x	0	choroba 3 -naczyniowa	1	0	0	11	2 x udar
2.	1	1	1	0	0	60% zwężenie w 3 naczyniach	0	1 (ND)	1(ujemny)	11	2 x udar
3.	0	1	0	0	0	0	0	0	0	6,6	TIA
4.	0	1	0	0	0	0	0	0	0	6,6	Udar, zgon
5.	1	1	0	0	0	0	0	0	0	11	Udar
6.	1	1	0	0	0	Bez istotnych zmian	0	0	0	11	MI
7.	0	1	0	0	0	0	0	1 (ujemny)	0	6,6	MI
8.	0	1	0	0	0	0	0	1 (ujemny)	0	6,6	MI
9.	0	1	1	0	0	PCI w 1-naczyniu	0	0	0	6,6	MI

Skróty: CABG, coronary artery bypass grafting / pomostowanie aortalno wieńcowe; ChNS, choroba niedokrwienna serca; DM, diabetes mellitus / cukrzyca; KTx, kidney transplantation / transplantacja nerki; MI, myocardial infarction / zawał mięśnia sercowego; ND, test niediagnostyczny; NT, nadciśnienie tętnicze; PCI, percutaneous coronary intervention / przeszłonna angioplastyka wieńcowa; RCRI, revised cardiac risk index / zrewidowany wskaźnik ryzyka sercowego; SN, sercowo – naczyniowy; TIA, transient ischemic attacks / przemijający atak niedokrwienny;

Charakterystyka wszystkich pacjentów, którzy przebyli incydent SN po transplantacji, wraz z czynnikami ryzyka i pogrupowaniem na grupy ryzyka przedstawia tabela 3.

U pięciu pacjentów w procesie kwalifikacji pacjenta do KTx, koronarografia nie została wykonana. Wśród nich jeden pacjent miał niskie ryzyko SN, ale aż czterech ryzyko SN średnie. Podział pacjentów na niskie, średnie i wysokie ryzyko SN został wykonany na podstawie algorytmu kwalifikacji pacjentów dializowanych do przeszczepienia nerki lub trzustki [8].

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów, którzy przebyli incydent sercowo-naczyniowy po transplantacji nerki, wraz z czynnikami ryzyka oraz pogrupowaniem na grupy ryzyka [8].

Lp.	Wiek (lata)	dializoterapia (miesiące)	Czynniki ryzyka	ryzyko SN
1.	49	7	ChNS, MI przed KTx, CABG przed KTx, zmiany w EKG (zaburzenia przewodzenia), echokardiografia (zaburzenia skurczu LK)	Wysokie
2.	48	19	DM, zmiany w EKG (przeciążenie LK), ChNS, LVH	Średnie
3*.	38	0 (transplantacja wyprzedzająca)		Niskie
4*.	59	16	wiek, zmiany w EKG (obniżenie odcinka ST), LVH	Średnie
5*.	56	27	Wiek, długi czas dializoterapii, DM, LVH, zmiany miażdżycowe w tętnicy szyjnej w usg	Średnie
6.	49	35	Długi czas dializoterapii, DM,	Średnie
7*.	52	26	Wiek, nikotynizm, długi czas dializoterapii, zmiany w EKG (RBBB), LVH	Średnie
8*.	45	44	Długi czas dializoterapii, LVH	Średnie
9.	59	0(transplantacja wyprzedzająca)	Wiek, ChNS	Średnie

(*) – pacjenci, u których koronarografia, przy kwalifikacji do transplantacji nie została wykonana.

Skróty: CABG, coronary artery bypass grafting / pomostowanie aortalno wieńcowe; ChNS, choroba niedokrwienna serca; EKG, elektrokardiogram; DM, diabetes mellitus / cukrzyca; KTx, kidney transplantation / przeszczepienie nerki; LVH, left ventricular hypertrophy / przerost mięśnia lewej komory; MI, myocardial infarction / zawał mięśnia sercowego; RBBB, right bundle branch block / blok prawej odnogi pęczka Hisa;

Wykazano istotną statystycznie korelację między wskaźnikiem RCRI oraz wiekiem i czasem dializoterapii ($p < 0,001$). Wyniki analizy wieloczynnikowej przedstawiono w tabeli 4.

Analiza wieloczynnikowa wykazała, że RCRI był najważniejszym wskaźnikiem ryzyka SN w analizowanej grupie.

Tabela 4. Analiza wieloczynnikowa czynników związanych z ryzykiem sercowo-naczyniowym.

zmienne	Multivariate model	
	OR (95% CI)	P wartość
czas dializoterapii	0,978 (0,939 – 1,19)	0,29
wiek	1,037 (0,978 – 1,099)	0,22
RCRI	1,493 (1,044 – 2,136)	0,026

Skróty: OR, (odd ratio / iloraz szans; RCRI, revised cardiac risk index / zrewidowany wskaźnik ryzyka sercowego;

Dyskusja

The American College of Cardiology (ACC)/ American Heart Association (AHA) we współpracy z American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation oraz National Kidney Foundation opracowali konsensus dotyczący oceny i postępowania kardiologicznego wśród kandydatów na biorców nerki i wątroby [15]. Wytyczne te sugerują, że przedoperacyjne badania kardiologiczne są uzasadnione, ponieważ trudno jest określić ryzyko SN na podstawie samego wywiadu lekarskiego. Wskaźnik RCRI [16], jest powszechnie stosowanym, sprawdzonym, prostym i praktycznym narzędziem stratyfikacji ryzyka SN. Dlatego w naszym badaniu RCRI został wykorzystany do oceny ryzyka SN u biorców nerki.

W przeprowadzonym badaniu, u 82 (82%) biorców wskaźnik RCRI wynosił 2 punkty, co wiązało się z wysokim (6,6%) ryzykiem wystąpienia dużego incydentu SN. U pozostałych 18 (18%) pacjentów RCRI wynosiło > 3 punkty, co oznaczało bardzo duże (11%) ryzyko wystąpienia incydentu SN. Te dane pokazują, że wszyscy badani biorcy są grupą wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka wystąpienia dużego incydentu SN. Należy zauważyć, że wskaźnik RCRI bierze pod uwagę stężenie kreatyniny oraz rodzaj operacji powyżej więzadła pachwinowego, oba te kryteria obserwujemy w badanej grupie pacjentów. Kryteria te pozwalają zatem przypisać 2 punkty (wg kryteriów wskaźnika RCRI), każdemu badanemu biorcy nerki. Dodatkowo, podczas kwalifikacji pacjenta do KTx, na podstawie wywiadu i przeprowadzonej diagnostyki kardiologicznej dodano odpowiednie punkty do kryteriów RCRI, co ostatecznie pozwoliło ocenić ryzyko wystąpienia dużego incydentu SN i okresie około- i potransplantacyjnym. Fakty te pokazują, że RCRI jest miarodajnym wskaźnikiem ryzyka SN w analizowanej grupie.

Badana grupa była obserwowana przez 5 lat po KTx, w tym czasie wystąpiło łącznie 11 incydentów SN u 9 (9%) osób. 4% pacjentów przeżyło MI, 5% pacjentów incydent mózgowy (2 osoby miały udar dwukrotnie), większość incydentów SN (4-udary, 3-MI) miało miejsce w ciągu pierwszych 25 miesięcy po transplantacji. W jednym przypadku pacjent miał udar śmiertelny. Średni wiek pacjentów, którzy przeżyli incydent SN po przeszczepie wynosił 50,5 lat. Wśród dziewięciu pacjentów, u których doszło do incydentu SN po transplantacji, RCRI u pięciu pacjentów wynosił 2 punkty (6,6% ryzyko SN), u czterech pacjentów RCRI wynosił 3 punkty (11%). Podobne wyniki przedstawiono w retrospektywnym badaniu kohortowym Lentine i wsp., w którym ciągu trzech lat po transplantacji MI wystąpił u około 11,1% pacjentów [15]. U Oliveras i wsp., częstość występowania udaru była na poziomie 8% po 10 latach od transplantacji, a zdarzenia SN wystąpiły średnio po 49 miesiącach od operacji [18]. W naszej badanej populacji biorców częstość występowania incydentów mózgowych wyniosła 5%, ale okres obserwacji był dwa razy krótszy.

U pięciu pacjentów, u których incydent SN wystąpił po przeszczepieniu nerki, nie wykonano koronarografii w procesie kwalifikacji do transplantacji, przy czym czterech (z tych pięciu) pacjentów należało do średniej grupy ryzyka SN, a jedna osoba należała do grupy niskiego ryzyka SN (Tabela 3).

Wytyczne ACC/AHA [19] dotyczące oceny okołoperacyjnej pacjentów sugerują, że pacjentów z więcej niż 3 klinicznymi czynnikami ryzyka (są to: wiek > 50 lat, historia dusznicy bolesnej, MI w wywiadzie, DM, nikotynizm, NT i hiperlipidemia i / lub słaba wydolność fizyczna (<4 METS w teście wysiłkowym) można badać przesiewowo za pomocą nieinwazyjnych testów diagnostycznych. Osoby z 1-2 klinicznymi czynnikami ryzyka i / lub słabą wydolnością fizyczną, w przypadku operacji niekardiochirurgicznych średniego ryzyka, także mogą być oceniane za pomocą badań nieinwazyjnych.

American Society of Transplantation (AST), w wytycznych dotyczących oceny klinicznej kandydatów do KTx [20] zaleca, aby pacjenci wysokiego ryzyka (np. nefropatia cukrzycowa, choroba wieńcowa w wywiadzie lub ≥ 2 czynniki ryzyka SN) byli poddani próbie wysiłkowej, następnie przy dodatnim teście wysiłkowym mieli wykonaną koronarografię. Uwzględnione tu czynniki ryzyka SN to: ChNS w wywiadzie, wiek- mężczyźni ≥ 45 lub kobiety ≥ 55 lat, nikotynizm, DM, NT, hiperlipidemia (cholesterol > 200 mg / dl, lipoproteina wysokiej gęstości (HDL, high-density lipoprotein) < 35 mg / dl) i przerost mięśnia lewej komory (LVH, left ventricular hypertrophy).

Dodatkowo autorzy zaleceń AST [20] sugerują, że takie podejście, jak wytypowanie, spośród potencjalnych biorców nerki, pacjenta wysokiego ryzyka (na podstawie wywiadu lekarskiego), następnie skierowanie go na próbę wysiłkową i ewentualnie koronarografię jest potencjalnie bardzo użyteczne. Po pierwsze, wyodrębnienie pacjentów wysokiego ryzyka SN daje ważną informację klinicyście, np. o obecności ChNS, co w okresie około- i pooperacyjnym przekłada się na opiekę nad chorym (np. ostrożna gospodarka płynami). Po drugie, dodatni wynik próby wysiłkowej pozwala na skierowanie chorego na koronarografię i ewentualną rewaskularyzację naczyń wieńcowych przed transplantacją, co z punktu widzenia operacji przeszczepienia nerki w przyszłości jest bardzo korzystne dla biorcy i zmniejsza okołooperacyjne ryzyko SN. W końcu po trzecie, diagnostyka kardiologiczna, dając informacje o zaawansowaniu choroby wieńcowej, a pośrednio także o zaawansowaniu miażdżycy, pomaga oszacować ryzyko wystąpienia incydentu SN po transplantacji, w tym także incydentu mózgowego.

W badanej grupie, spośród dziewięciu pacjentów, którzy przebyli incydent SN po transplantacji, wg kryteriów AST, aż ośmioro z nich było w grupie wysokiego ryzyka SN w okresie przed KTx (dla porównania, wg algorytmu kwalifikacji pacjentów dializowanych do transplantacji nerki lub trzustki [8] – 1 pacjent był wysokiego ryzyka, 7 chorych średniego, a 1 niskiego).

Z czterech chorych, którzy przebyli MI po KTx, w okresie kwalifikacji do transplantacji, dwóch miało wykonaną koronarografię (u jednego bez istotnych zmian, a drugi wymagał zabiegu PCI), u pozostałych dwóch wykonano próbę wysiłkową, która w obu przypadkach była ujemna.

Natomiast z pięciu chorych, którzy przebyli incydent mózgowy po KTx, czterech miało wysokie ryzyko sercowe, wg AST. Dwóch z czterech chorych miało wykonane usg doppler tętnic dogłowych, gdzie uwidoczniono zmiany nieistotne hemodynamicznie, a u dwóch pozostałych chorych usg doppler nie wykonywano. Natomiast, jeśli chodzi o diagnostykę kardiologiczną (u pięciu pacjentów, którzy przebyli incydent mózgowy po KTx), która pośrednio sugeruje zaawansowanie miażdżycy, tylko jeden chory miał istotne zmiany w tętnicach wieńcowych wymagające rewaskularyzacji, pozostali albo nie mieli diagnostyki kardiologicznej albo zmiany w tętnicach wieńcowych nie wymagały rewaskularyzacji.

Zalecenia AST są przydatne, ponieważ próbują regulować zasady kwalifikacji kardiologicznej biorców nerki do transplantacji, jednak nie jest to narzędzie doskonałe. W badanej grupie bowiem, zwracają uwagę pacjenci, którzy w okresie przed KTx, w koronarografii nie mieli zmian w tętnicach wieńcowych albo mieli ujemną próbę wysiłkową, a mimo to wystąpił u nich

MI. W badanej grupie chorych można także znaleźć chorych, którzy w usg doppler tętnic dogłowych mieli zmiany nieistotne, a mimo to wystąpił u nich incydent mózgowy po KTx. Stąd potrzeba indywidualizacji postępowania przy kwalifikacji biorcy nerki do KTx. Z uwagi na to, że biorca nerki to pacjent z PChN, najczęściej dializowany, a po transplantacji poddany leczeniu IS, istnieje pewna nieprzewidywalność występowania incydentu SN wśród tej grupy pacjentów. Wynika to z tego, że biorca nerki skupia w sobie czynniki ryzyka SN występujące w populacji ogólnej ale także czynniki ryzyka typowe tylko dla tej grupy chorych. Między innymi takie parametry jak: czas dializoterapii, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, a po transplantacji takie czynniki jak: funkcja przeszczepionej nerki, rodzaj i siła IS, rozwój PTDM oraz niedokrwistość mają istotny wpływ na wystąpienie incydentu SN. Istotną rolę przy kwalifikacji biorcy nerki do transplantacji odgrywa także doświadczenie ośrodka transplantacyjnego. Dodatkowo należy pamiętać, że czułość i swoistość nieinwazyjnych testów diagnostycznych, u pacjentów z PChN jest niższa niż w populacji ogólnej [21,22].

Podsumowując, warto podkreślić, że pacjenci zakwalifikowani do KTx, według wskaźnika RCRI to grupa znacznego ryzyka SN w okresie około- i pooperacyjnym. W badanej grupie, incydenty SN nie wystąpiły w okresie okołooperacyjnym, chociaż aż 6% pacjentów doświadczyło incydentów SN w okresie 25 miesięcy po transplantacji. Wśród pacjentów, którzy przebyli incydent SN po KTx, aż 44% miało bardzo wysoki RCRI. Wskazuje to na potrzebę bardzo dokładnego długoterminowego nadzoru kardiologicznego w grupie biorców nerki. Być może, uzyskane wyniki przełożą się na dołączenie skali RCRI do kompleksowej oceny ryzyka SN wśród biorców nerki, co pozwoli na wyodrębnienie z tej populacji, pacjentów o wysokim ryzyku wystąpienia incydentu SN, a w okresie około i potransplantacyjnym da szansę na uniknięcie wystąpienia incydentu SN.

Na podstawie wyników tej pracy sformułowano pierwszy wniosek rozprawy doktorskiej:
W badanej grupie chorych po transplantacji nerki wskaźnik RCRI okazał się najważniejszym wskaźnikiem ryzyka wystąpienia incydentu SN, może być zatem pomocnym narzędziem w przedtransplantacyjnej ocenie ryzyka SN.

Praca oryginalna: **Cytomegalovirus status of kidney transplant recipients and cardiovascular risk. Transplant Proc. 2018 Jul-Aug; 50(6): 1868-1873.**

Punktacja ministerstwa: 15.00

IF: 0,959

W ramach tej pracy starano się zrealizować drugi cel rozprawy doktorskiej i ocenić wpływ infekcji CMV, na wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych wśród biorców nerki.

CMV jest najczęstszym czynnikiem etiologicznym wirusowych infekcji u chorych po KTx i ma wpływ na funkcję graftu. Według doniesień naukowych u większości (40% do 100%) biorców nerki obserwuje się zakażenie CMV, a około 70% cierpi na chorobę CMV [23,24]. Źródłem wirusa CMV może być ślina, mocz, kontakty seksualne, karmienie piersią, transfuzja krwi, przeszczepianie narządów stałych lub przeszczep komórek macierzystych [23]. Po pierwotnej infekcji, wirus CMV przybiera formę latentną i kiedy odporność organizmu obniża się, infekcja może ulec aktywacji. Ryzyko zakażenia CMV zależy głównie od statusu serologicznego dawcy i biorcy. Inne, mniej istotne czynniki ryzyka zakażenia CMV obejmują starszy wiek dawcy (>60 lat), choroby współistniejące, neutropenię [23,25] oraz rodzaj stosowanej IS [23]. Według niektórych autorów cyklosporyna (CsA) zwiększa ryzyko infekcji CMV [23]. Również zastosowanie przeciwciał antytymocytarnych (ATG, anti-thymocyte globulin), w indukcji lub leczeniu odrzucania przeszczepionego narządu wiąże się z 2 do 5-krotnie zwiększonym ryzykiem zakażenia CMV [23,25]. Wirus CMV może zwiększyć ryzyko AR w nerce przeszczepionej lub przyczynić się do zwłóknienia śródmiąższowego i atrofi cewek graftu wywołując nadmierną odpowiedź immunologiczną organizmu [24]. W zdrowej populacji, zakażenie CMV jest zwykle bezobjawowe lub może objawiać się jako zespół podobny do mononukleozy. U biorcy z obniżoną odpornością, choroba CMV może się manifestować gorączką, limfocytozą, neutropenią lub małopłytkowością, złym samopoczuciem, zapaleniem płuc, chorobą przewodu pokarmowego, zapaleniem wątroby, trzustki, mózgu, mięśnia sercowego, nerek, pęcherza moczowego [23]. Według niektórych danych literaturowych zakażenie CMV może przyspieszyć miażdżycę poprzez wpływ wirusa na proces proliferacji i migracji komórek mięśni gładkich, wychwytywanie utlenionej lipoproteiny o niskiej gęstości, uwalnianie cytokin i chemokin, pobudzenie aktywności prokoagulacyjnej komórek śródbłonna

[26-28]. Sugeruje to, że infekcja CMV może być czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentu SN po KTx [26 -29].

Wobec powyższego, w drugiej pracy oryginalnej podjęto próbę retrospektywnej oceny, zależności pomiędzy infekcją CMV a wystąpieniem incydentów SN wśród biorców nerki.

Materiał

W badaniu uczestniczyło 254 biorców nerki (165m/89k), przeszczepionych w latach 2007-2013. Średni czas obserwacji wynosił 7 lat. Średni wiek badanej grupy wynosił 47,2 lat. W okresie przedtransplantacyjnym 158 pacjentów było leczonych nerkozastępczo metodą HD, 43 – DO, a 17 pacjentów było dializowanych obiema metodami. Średni czas dializoterapii wynosił 29,2 miesiące. Trzydziestu sześciu pacjentów zostało przeszczepionych wyprzedzająco. Dla dwudziestu dwóch pacjentów była to druga, a dla trzech chorych trzecia transplantacja. Przed KTx u 17,32% pacjentów rozpoznano DM (17-DM1/27-DM2), u 88,58% NT, a ChNS miało 19,6% pacjentów. Hiperlipidemia rozpoznana była u 61% badanych biorców. W okresie przedtransplantacyjnym wystąpiło łącznie 30 incydentów SN (20-MI, 7-udarów, 3-TIA), u 23 (9,05%) pacjentów (MI wystąpił dwukrotnie u czterech pacjentów i trzykrotnie u jednego pacjenta, jeden pacjent przeżył udar i TIA). Dwudziestu czterech pacjentów (9,44%) przeżyło PCA, a dziewięciu chorych (3,54%) CABG.

Status serologiczny CMV wśród biorców i dawców był następujący: Dawca CMV IgG pozytywny (D+)/ Biorca CMV IgG pozytywny (B+) 175 (68,9%), D+/B- 43 (16,92%), D-/B+ 26 (10,23%), D-/B- 10 (3,95%). Największą zachorowalność na zakażenie CMV obserwowano wśród biorców o statusie serologicznym D+/B- 53,39%, natomiast wśród biorców o statusie D-/B- zachorowała jedna osoba. Wśród badanej populacji wystąpiły 24 pierwotne i 85 wtórnych infekcji CMV. Pięciu (38,46%) pacjentów spośród trzynastu, którzy otrzymali indukcję ATG oraz czterech (17,4%) spośród dwudziestu trzech, którzy otrzymali indukcję basiliximabem zachorowało na infekcję CMV.

W okresie potransplantacyjnym, w badanej populacji 46 (18,11%) pacjentów przeżyło AR, wśród tych chorych 18 (39,13%) zachorowało na infekcję CMV ($p < 0,05$). CsA była stosowana u 81(31,88%), a tacrolimus (TAC) 173 (68,12%). Na infekcję CMV zachorowało 38,3% pacjentów leczonych CsA i 32,36% leczonych TAC.

Metodyka badania

Do wykrycia wirusa CMV zastosowano antygenowy test pp65 i test molekularny na obecność wirusa (PCR, polimerase chain reaction). Test na obecność antygeny pp65 jest szybkim półilościowym testem immunofluorescencyjnym wykrywającym fosfoproteinę 65 w leukocytach wielojądrzastych zakażonych CMV. Wyniki wyrażono jako liczbę komórek pp65-dodatnich na liczbę ocenianych leukocytów. Test PCR wykrywa DNA CMV we krwi obwodowej, wyniki są wyrażane ilościowo jako ilość kopii DNA CMV na mililitr. Wysoka liczba kopii i liczba komórek pp65-pozytywnych są związane z objawową infekcją CMV. Analizę serologiczną CMV, wśród biorców przeprowadzono za pomocą testu immunoenzymatycznego tuż przed przeszczepieniem. Serologię CMV dawcy oceniano na podstawie dokumentacji medycznej. Zawał serca był diagnozowany na podstawie objawów klinicznych, 12-odprowadzeniowego EKG oraz enzymów martwicy mięśnia sercowego. Udar mózgu był udokumentowany na podstawie badania neurologicznego oraz badania obrazowego głowy (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny).

Obliczenia statystyczne wykonano przy użyciu programu Statistica, wersja 10.0. (StatSoft, Inc. 2011). Standardowe statystyki opisowe dla danych ilościowych sporządzono z zastosowaniem następujących parametrów: średnia, mediana, odchylenie standardowe. Zgodność rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym uzyskano przy zastosowaniu testu Shapiro-Wilka. Porównywania międzygrupowe zmiennych o rozkładzie normalnym wykonano przy pomocy testu t-studenta. W przypadku, gdy rozkład znacznie odbiegał od rozkładu normalnego zastosowano test U Manna-Whitneya (porównania dwóch prób) bądź Kruskala-Wallisa (porównania wielu prób). Korelacje między zmiennymi oceniono metodą Pearsona lub metodą Spearmana. Związki między zmiennymi o charakterze jakościowym oceniono testem chi -kwadrat lub dokładnym testem Fishera. OR z 95% zakresami ufności określano metodą regresji logistycznej. We wszystkich testach, jako znamiennej poziom istotności statystycznej uznano $p < 0,05$.

Omówienie wyników

W okresie 7-letniej obserwacji, w badanej grupie wystąpiło 26 incydentów SN, u 22 (8,66%) pacjentów (1 pacjent przeżył udar 2-krotnie, 1 pacjent przeżył udar 2 krotnie i MI, 1 pacjent miał udar i TIA). U jednego pacjenta udar był śmiertelny. Średni wiek pacjentów, którzy

przeżyli incydent SN po KTx wynosił 53,7 lat. ChNS była zdiagnozowana u 9 (z 22 pacjentów), 4 pacjentów (z 22) przeżyło MI, a 1 (z 22) udar w okresie przedtransplantacyjnym. Spośród 22 biorców, którzy przeżyli incydent SN po KTx na CMV zachorowało 9 (40,9%) pacjentów. Ich status serologiczny CMV był następujący: 5 pacjentów D+/B+, 4 pacjentów D+/B-. Pięć infekcji CMV było wtórnych, a cztery pierwotne. Pięciu pacjentów było leczonych CsA, a czterech TAC. Charakterystykę pacjentów, którzy przeżyli incydent SN po KTx przedstawia tabela 5.

Tabela 5. Charakterystyka pacjentów, którzy przeżyli incydent sercowo-naczyniowy po transplantacji nerki.

Lp.	ChNS przed KTx	Incydenty SN przed KTx	Status CMV	Incydenty SN po KTx	Infekcja CMV
1	0	0	D+B+	1x MI	0
2	0	0	D+B-	1x MI	1 (pierwotna)
3	1	1(1xMI)	D+B+	2x udar	0
4	1	0	D+R+	2x udar, 1x MI	0
5	0	0	D+B+	TIA	0
6	0	0	D-B+	1x MI	0
7	0	0	D+B-	1x udar	0
8	0	0	D+B+	1x MI	1 (wtórna)
9	1	0	D+B-	1x MI	0
10	1	0	D+B+	1x udar	0
11	0	0	D+B-	1x MI	1 (pierwotna)
12	0	0	D+B-	1x MI	1 (pierwotna)
13	0	0	D+B+	1x udar	0
14	0	0	D+B+	1x udar, 1x TIA	1 (wtórna)
15	0	0	D+B+	1x MI	0
16	1	1(1x MI)	D+B+	1x udar (zgon)	1 (wtórna)
17	1	1(3x MI)	D+B+	1x udar	0
18	1	0	D+B+	1x MI	0
19	0	1(1x udar)	D+B+	1x MI	1 (wtórna)
20	1	0	D+B+	1x MI	1 (wtórna)
21	0	0	D+B+	1x udar	0
22	1	1(2x MI)	D+B-	1x MI	1 (pierwotna)

Skróty: B+, biorca CMV IgG pozytywny; B-, biorca CMV IgG negatywny; ChNS, choroba niedokrwienna serca; CMV, cytomegalovirus / wirus cytomegalii; D+, dawca CMV IgG pozytywny; D-, dawca CMV IgG negatywny; KTx, kidney

transplantation / transplantacja nerki; MI, myocardial infarction / zawał serca; SN, sercowo- naczyniowe; TIA, transient ischemic attack / przemijający atak niedokrwienny;

Żaden z 22 pacjentów, którzy przebyli incydent SN po KTx nie było leczonych w indukcji ATG lub basiliximabem. Dla porównania, infekcję CMV zdiagnozowano u 33,6% pacjentów bez incydentu SN po KTx. Warto też nadmienić, że wśród pacjentów, którzy zachorowali na infekcję CMV, u 10,3% wystąpił incydent SN. Z drugiej strony, wśród 50 biorców nerki, u których zdiagnozowano ChNS przed KTx, u 18% pacjentów wystąpił incydent SN po KTx.

W jednoczynnikowej analizie wariancji wiek, ChNS wywiadzie, przebyty MI, bazyliksymab w indukcji były istotnie związane ze zdarzeniami SN po KTx ($p < 0,05$). Analiza wieloczynnikowa pokazuje również tę zależność, za wyjątkiem indukcji bazyliksymabem. DM przed transplantacją, nikotynizm, hiperlipidemia i ekspozycja na CMV nie były istotnie związane ze zdarzeniami SN ($p = NS$). Analiza jedno- i wieloczynnikowa wykazała prawie statystyczny próg istotności między CsA, takrolimusem, DGF/ ostrą martwicą cewek (ATN, acute tubular necrosis), leczeniem ostrego odrzucania ATG a incydentami SN po KTx. Analiza wieloczynnikowa została przedstawiona w tabeli 6.

Tabela 6. Wyniki analizy wieloczynnikowej.

Zmienna	OR (95% CI)	P wartość
Wiek	-0.041 (-0.076 - (-0.005))	0.02
ChNS przed KTx	-1.17 (-2.085 - (-0.25))	0.01
MI przed KTx	-1.59 (-2.85 - (-0.34))	0.01
SN incydent przed KTx	-1.15 (-2.50 - 0.20)	0.09
CsA	-0.79 (-1.67 - 0.08)	0.07
TAC	0.79 (-0.08 - 1.67)	0.07
DGF, ATN	1.07 (-0.17 - 2.32)	0.09
AR+ATG	-1.5 (-3.21 - 0.18)	0.08

Skróty: ATG, anti-thymocyte globulin/ przeciwciała antytymocytarne; ATN, acute tubular necrosis / ostra martwica cewek; AR, acute rejection / ostre odrzucanie; ChNS, choroba niedokrwienna serca; CsA, cyklosporyna; DGF, delayed graft function / opóźniona funkcja graftu; KTx, kidney transplantation / transplantacja nerki; MI, myocardial infarction / zawał mięśnia sercowego; OR, odd ratio / iloraz szans; SN, sercowo-naczyniowy; TAC, takrolimus;

Dyskusja

Chociaż w ostatnich latach długość życia biorców narządów została znacznie wydłużona [1], choroby SN pozostają poważnym problemem dla klinicystów [2]. Niektóre dane sugerują, że zakażenie CMV zwiększa częstość występowania chorób układu krążenia i śmierci pacjentów po transplantacji [32,33], ponieważ CMV może być zaangażowana w rozwój miażdżycy [26]. Zakażenia CMV występują najczęściej w ciągu pierwszych 100 dni po KTx w czasie największego obciążenia immunosupresyjnego [23,25]. Pacjenci o statusie CMV D+/B- mają największe ryzyko zakażenia CMV. Pacjenci D+/B+ i D-/B+ mają mierne ryzyko zakażenia CMV, a D-/B- mają niskie ryzyko (<5%) zakażenia CMV [23]. Nasza analiza także potwierdziła te obserwacje. W badaniu Courivauda i wsp. [26] wykazano, że pacjenci narażeni na CMV byli starsi w porównaniu z pacjentami, u których wynik CMV był ujemny (48 ± 13 vs 45 ± 15 lat; $p = .039$). W naszym badaniu pacjenci z zakażeniem CMV także byli starsi (średni wiek 50,09 lat), niż pacjenci bez zakażenia CMV (średni wiek 45,68 lat) ($p = NS$). W przeprowadzonym badaniu wykazano związek pomiędzy indukcją ATG / bazyliksymab (36 pacjentów (14,17%), AR (46 pacjentów (18%)) i zwiększonym ryzykiem zakażenia CMV (odpowiednio 25% i 39,13%). Ponadto wśród pacjentów otrzymujących CsA (81 (31,88%)) i TAC (173 (68,12%)) zakażenie CMV dotyczyło odpowiednio 31 (38,3%) i 56 (32,36%) pacjentów, co dawało prawie istotność statystyczną. Także Keyzer i wsp. [23] zwracali uwagę na wyższe ryzyko infekcji CMV u pacjentów przyjmujących CsA.

Dostępne badania naukowe dają sprzeczne wyniki na temat związku między zakażeniem CMV a chorobą SN [6]. W kilku badaniach udowodniono, że pretransplantacyjna [26] i potransplantacyjna infekcja CMV była niezależnym czynnikiem ryzyka dla zdarzeń miażdżycowych [6,24,26,34] i śmierci wśród biorców nerki [6,26,34,35]. W badaniu Courivaud [26], zaobserwowano wiele poważnych zdarzeń SN wśród biorców, którzy mieli replikację CMV po transplantacji (18,2%) w porównaniu z tymi, którzy nie mieli infekcji CMV. W naszej analizie zdarzenia SN obserwowano u 10,3% pacjentów z CMV i u 7,7% pacjentów bez zakażenia CMV ($P = NS$). Humar i wsp. [35] stwierdzili silną korelację między chorobą CMV a miażdżycowymi incydentami naczyniowymi po KTx, o czym, wg autorów świadczył fakt, że zamknięcie naczyń wieńcowych było częstsze u pacjentów z chorobą CMV. Ponadto wykazali, że biorcy z chorobą CMV mają większą częstość występowania powikłań sercowych takich jak arytmie, zastoinowa niewydolność serca i okluzja naczyń [24,35].

W literaturze można spotkać doniesienia, przeprowadzone na pacjentach nie poddawanych transplantacji, z objawową ChNS, którzy przebyli CABG, które wykazywały obecność replikacji wirusa CMV w blaszkach miażdżycowych tętnic wieńcowych [30,31], jednak nie zawsze udawało się udowodnić bezpośrednią rolę CMV w rozwoju blaszek miażdżycowych [31].

Opeltz i wsp. [24], wykazali, że w grupie biorców nerki, gdzie biorca jest CMV IgG ujemny (B-) otrzymał narząd od dawcy CMV IgG dodatniego (D+), zastosowanie profilaktyki CMV wpłynęło istotnie na redukcję śmiertelności biorców z powodu chorób układu krążenia ($p < 0,001$). Efekt ten ograniczony był do pacjentów ≥ 40 lat [24].

Collett i wsp. [33] badali biorców nerek, wątroby, serca i płuc. W ciągu 10 lat przeżycie pacjentów z ujemnym wynikiem CMV było lepsze niż u biorców pozytywnych pod względem CMV. Zwiększoną śmiertelność z powodów SN obserwowano w grupie D+/B-. Wyniki pokazały, że CMV wiąże się ze znacznie zwiększoną długoterminową śmiertelnością u biorców nerki oraz zwiększonym ryzykiem śmierci z powodów SN [33].

Z drugiej strony, w dostępnej literaturze istnieje kilka raportów, w których nie znaleziono związku między CMV a powikłaniami ze strony układu SN. Hernandez i wsp. [29] przebadali 1004 biorców nerek, bez choroby niedokrwiennej serca, których przeszczep funkcjonował przez co najmniej 12 miesięcy. Podczas obserwacji, 116 (11,6%) pacjentów doświadczyło pierwszych zdarzeń SN. Częstość występowania choroby CMV nie różniła się u osób z chorobą niedokrwinną serca lub bez niej (36,2% vs 31,1%). Dane te sugerują zatem, że CMV nie jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju incydentów SN po przeszczepieniu nerki. W naszej analizie wyniki były podobne. Przebadaliśmy 254 pacjentów po KTx, ale niektórzy z nich (9,05%) mieli w wywiadzie incydenty SN, co różniło nasze badanie od badania Hernandeza. Podczas 7 lat obserwacji, 26 incydentów SN wystąpiło u 22 (8,66%) pacjentów. Zakażenia CMV obserwowano u 9 (40,9%) pacjentów z incydentami SN po KTx. Spośród 232 pacjentów, bez incydentów SN po KTx zakażenie CMV wystąpiło u 33,6%. Zatem my także nie wykazaliśmy związku między zakażeniem CMV a występowaniem zdarzeń SN ($P = NS$).

Istnieją mocne dowody naukowe [36-40], że rozpoznanie ChNS i/lub wystąpienie incydentów SN przed KTx są ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia incydentu SN po KTx. Nasze badanie również sugeruje, że rozpoznanie ChNS przed transplantacją jest istotnym czynnikiem ryzyka zdarzeń SN po KTx (18%), co zostało potwierdzone w jedno- i wieloczynnikowej analizie wariancji.

Istnieje wiele czynników ryzyka zakażenia CMV u chorych po KTx, ale najważniejszym jest status CMV D+/B- dawcy i biorcy. Jak już wspomniano, w dostępnej literaturze istnieją sprzeczne opinie na temat związku między zakażeniem CMV a występowaniem zdarzeń SN. Nasza analiza nie wykazała związku między zakażeniem CMV a występowaniem incydentów SN po KTx.

Na podstawie wyników tej pracy sformułowano drugi wniosek rozprawy doktorskiej:

W przeprowadzonej analizie nie wykazano wpływu infekcji CMV na wystąpienie incydentów SN u chorych po transplantacji nerki.

III.3.Praca pogładowa: **Wczesne i późne ryzyko sercowo-naczyniowe u biorców nerki – przegląd literatury**, Forum Nefrologiczne 2016, tom 9, nr 2, 1-10.

Trzecim i ostatnim celem rozprawy doktorskiej była ocena wczesnego i późnego ryzyka SN u biorców nerki na podstawie dostępnej literatury.

Praca podejmuje temat czynników ryzyka SN, obecnych w populacji ogólnej i ich rozpowszechnienia w populacji pacjentów z PChN, w tym także biorców nerki, ale także analizuje występowanie czynników ryzyka SN typowych tylko dla tej grupy pacjentów. Zagadnienie czynników ryzyka SN kreśli nowy, bardzo ciekawy obraz pacjentów z niewydolnością nerek, w tym także biorców nerki jako grupy narażonej na wysokie i bardzo wysokie ryzyko SN. Warto tu nadmienić, że większość algorytmów oceny ryzyka SN (np. skala SCORE, skala Framingham) opracowane dla populacji ogólnej, nie są wystarczające w grupie pacjentów z PChN, w tym po przeszczepieniu nerki. Algorytmy te bowiem, nie uwzględniają czynników ryzyka typowych dla tej populacji pacjentów, a co za tym idzie, nie odzwierciedlają realnego stopnia ryzyka SN, które jest wysokie [2,5,7,9,10]. Jak już wcześniej wspomniano pacjenci z niewydolnością nerek, w tym po transplantacji nerki są szczególnie narażeni na powikłania SN, o czym świadczy fakt, że choroby SN są główną przyczyną zgonu w tej grupie chorych [2,10-12].

Praca odnosi się także do tego jak nasilenie czynników ryzyka SN, nabytych przed KTx, wpływa na okres potransplantacyjny oraz jak samo przeszczepienie nerki niesie za sobą 'nowe' czynniki ryzyka SN.

Dodatkowo praca poglądowa zwraca uwagę na to jak trudna jest diagnostyka chorób SN wśród pacjentów z PChN i po KTx, co wynika z faktu, że ból zamostkowy w tej grupie pacjentów ma małą czułość i specyficzność, a ChNS jest często bezobjawowa.

W ostatniej części pracy poglądowej omówiono także, jaki rodzaj badań należy uwzględnić w diagnostyce ChNS w populacji PChN i biorców i dlaczego tak ważne jest zindywidualizowane podejście do pacjenta przy wyborze badania diagnostycznego.

Do tej pory nie ma opracowanych standardów kwalifikacji kardiologicznej potencjalnych biorców nerki. Ponadto czułość i swoistość badań nieinwazyjnych wykrywających ChNS u pacjentów z PChN jest niższa niż w populacji ogólnej [2]. Z powyższych powodów dużym problemem dla lekarza jest wybór nieinwazyjnej metody, która wśród chorych z PChN wyodrębniłaby pacjentów będących w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia incydentu SN w okresie okołotransplantacyjnym i potransplantacyjnym. Dokładne wyodrębnienie grupy średniego i wysokiego ryzyka SN mogłoby wydłużyć przeżycie biorców i przeszczepionego narządu. Z drugiej zaś strony istotne jest, aby kryteria kwalifikacji nie odsuwały w czasie decyzji o kwalifikacji potencjalnych biorców, pozbawiając ich udokumentowanych i niekwestionowanych korzyści z KTx [5].

Na podstawie z analizy piśmiennictwa postawiono trzeci wniosek:

Większość algorytmów, oceniających ryzyko SN przeznaczonych dla populacji ogólnej, nie odzwierciedla realnego stopnia ryzyka SN w grupie chorych z PChN i po KTx, ponieważ nie uwzględniają czynników ryzyka SN charakterystycznych tylko dla tej grupy pacjentów.

PODSUMOWANIE

Przedstawiona rozprawa jest spójnym tematycznie zbiorem prac analizujących ryzyko SN u chorych po transplantacji nerki. W pracach poszukiwano wskaźników pomocnych w ocenie ryzyka i wykazano przydatność wskaźnika RCRI, ponadto nie zaobserwowano związku pomiędzy zachorowalnością SN a infekcją CMV. Wykazano, że głównym czynnikiem ryzyka SN po transplantacji jest choroba SN przed transplantacją co dodatkowo podkreśla wagę właściwej oceny kardiologicznej potencjalnych biorców nerki. Praca zwraca uwagę na konieczność indywidualnego podejścia oraz potrzebę dalszej analizy czynników ryzyka SN, w grupie pacjentów z niewydolnością nerek, w tym po transplantacji.

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

INTRODUCTION:

The main cause of death among patients with kidney disease, including those after kidney transplantation (KTx), is cardiovascular (CV) disease. High CV mortality is noted in patients with advanced stages of chronic kidney disease (CKD) and particularly when on dialysis. KTx prolongs the life of CKD patient, by slowing the progression of coronary heart disease (CHD). This significant beneficial effect of KTx is related to the transfer from the most advanced CKD stage to less advanced CKD stages due to glomerular filtration rate improvement. Few months after KTx, CV risk decreases, although remains higher in renal transplant recipients (RTRs) than in the general population. Among RTRs, CV incidents are responsible for up to 42% of deaths, therefore CV disease decreases both patient and graft survival. CKD patients on renal replacement therapy including KTx suffer from not only classical CV risk factors but also they possess many unique for them CV risk factors. It additionally promotes the development of atherosclerosis and CV disease. Undoubtedly, RTRs are a special group of patients, as compare to the general population, therefore it's so important to comprehensively estimate CV risk in potential RTRs.

AIM OF STUDY:

Original articles:

1. The retrospective (five-years) assessment risk of a CV events among RTRs using the RCRI (Revised Cardiac Risk Index). (paper 1)
2. The retrospective (seven-years) assessment of the impact of cytomegalovirus (CMV) infection on the incidence of CV events RTRs. (paper 2)

Review article:

3. The assessment of early and late CV risk in kidney recipients based on the available literature. (paper 3)

MATERIAL AND METHODS:

The kidney recipients were transplanted at the University Clinical Center in Gdansk, in 2007-2009 (first study) and 2007-2013 (second study) and were under the care of Gdansk Transplant Unit (Poland).

This study retrospectively evaluates the risk of CV incidents in RTRs using revised cardiac risk index (RCRI), which assessed the risk of major cardiac events in perioperative period, in patients undergoing non-cardiac surgery. 'Major cardiac risk' means the risk of: myocardial infarction (MI), pulmonary edema, ventricular fibrillation, cardiac arrest, complete heart block. Moreover, all of these conditions carry a high risk of death. The components of the RCRI include: surgical procedure, history of coronary artery disease (CAD), congestive heart failure (CHF), stroke, insulin therapy, and renal failure with the concentration of creatinine. The presence of any component of the RCRI gives 1 point. 0 points means the risk of a major CV incident was 0.4%, 1 point was a risk of 0.9%, 2 points was a risk of 6.6%, 3 or more points revealed an 11% risk of major CV incident.

Diagnosis of CMV infection was performed using an antigen test pp65 and test detected CMV DNA (PCR, polymerase chain reaction). The pp65 test is a rapid, semi-quantitative, immunofluorescence assay detecting phosphoprotein 65 (pp65) in polymorphonuclear leukocytes infected with CMV. Results are expressed as the number of pp65-positive cells per number of leukocytes evaluated. PCR assay detects CMV DNA in peripheral blood, results are quantified as CMV DNA copies per milliliter. Serologic analysis for CMV was performed by enzyme-linked immunosorbent assay before KTx. The data concerning donor CMV serology status was obtained from medical files.

MI was diagnosed with clinical symptoms, serial 12-lead electrocardiogram (ECG) and the positive test towards myocardial enzymes in the blood. Stroke was confirmed by neurological examination and computer tomography or magnetic resonance of central nervous system.

The review article regarding the CV risk in RTRs was based on the available literature.

RESULTS:

(Paper 1) The study group was observed for 5 years after transplantation, during this period, 11 CV incidents occurred, in 9 patients (2 patients had stroke twice). In 5 patients, among 9 patients, had RCRI of 2 points (6.6% CV risk), which was associated with a higher risk of CV incident, whereas in 4 patients had a RCRI of 3 points, which was associated with the highest (11%) risk of CV incident.

(paper 2) The study group was observed for 7 years post-transplantation, during this time 26 CV incidents occurred, in 22 (8,66%) patients (1 patient had a stroke twice, 1 patient had a stroke twice and MI, 1 patient had a stroke and a transient ischemic attack (TIA)). In the pre-

(transplantation period, in 9 of these 22 patients CAD was diagnosed, 4/22 patients had MI, and 1/22 patients suffered from a stroke. CMV infection was observed in 9/22 (40.9%) patients with CV incidents after KTx. On the other hand, among patient without CV incidents after KTx CMV infection was diagnosed in 33,6% of them. It should be noted, that among patients, who suffered from a CMV infection, 10,3% have developed a CV event. It is worth to underline that, among fifty RTRs (CMV+ or CMV-), who had diagnosed CAD before transplantation, 18% developed a CV event after KTx.

(paper 3) The review article is focused on the CV epidemiology and clinical symptoms of CV disease in patients with CKD, including KTx. Additionally, the study explains the diagnostic difficulties of CAD in CKD patients including RTRs.

CONCLUSION:

1. In the analyzed group of RTRs, the RCRI index was the most important predictor of CV incident risk, therefore it may be a helpful tool in the pre-transplant CV risk assessment.
2. No effect of CMV infection on the incidence of CV events in patients after KTx was noticed.
3. Most of the algorithms, that assess CV risk, intended for the general population do not reflect the real CV risk in the group of patients with CKD and RTRs, because they do not take into account CV risk factors characteristic for this group of patients.

PIŚMIENNICTWO:

1. Aull-Watschinger S., Konstantin H et al. Pre-transplant predictors of cerebrovascular events after kidney transplantation. *NDT* 2008; 23: 1429–1435.
2. Karthikeyan V., Ananthasubramaniam K. Coronary Risk Assessment and Management Options in Chronic Kidney Disease Patients Prior to Kidney Transplantation. *Curr Cardiol Rev.* 2009; 5(3): 177–186.
3. Liefeldt L., Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl. Int.* 2010; 27: 1191–1204.
4. Gillis K.A., Patel R.K. et al. Cardiovascular complications after transplantation: Treatment options in solid organ recipients. *Transplant Rev.* 2014; 28(2): 47–55.
5. Januszko-Giergielewicz B., Dębska-Ślizień A et al. Dobutaminestress echocardiography in the diagnosis of asymptomatic ischemic heart disease in patients with chronic kidney disease — review of literature and single-center experience. *Transplant Proc.* 2015; 47: 295–303.
6. Kalil R., Hudson S. Determinants of Cardiovascular Mortality After Renal Transplantation: A Role For Cytomegalovirus? *Am J Transplant* 2003; 3: 79–81.
7. McQuarrie E.P., Fellström B.C. et al. Cardiovascular disease in renal transplant recipients. *Journal of Renal Care.* 2010; 36: 136–145.
8. Dębska-Ślizień A., Lizakowski S. et al. Renal Transplantation in Dialysis Patients With the History of Coronary Artery Bypass Grafting and Cardiac Valve Replacement. *Transplant Proc.* 2007; 39(1): 45–50.
9. Lentine K.L., Brennan D.C. Incidence and Predictors of Myocardial Infarction after Kidney Transplantation. *JASN* 2005; 16(2): 496–506.

10. Soveri I., Holdaas H. et al. Renal transplant dysfunction — importance quantified in comparison with traditional risk factors for cardiovascular disease and mortality. *NDT* 2006; 21(8): 2282–2289.
11. Aalten J., Hoogeveen E.K. et al. Associations between pre-kidney-transplant risk factors and post-transplant cardiovascular events and death. *Transpl Int* 2008; 21(10): 985–991.
12. Pita-Fernández S., Pértega-Díaz S. et al. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol. *BMC Cardiovasc Disord.* 2011; 11: 2.
13. Małyszko J., Małyszko J. Choroby układu sercowo-naczyniowego u osób kwalifikowanych do przeszczepienia nerki. *Forum Transplantologiczne* 2013; 1: 7–11.
14. Hoftman N., Prunean A. et al. Revised Cardiac Risk Index (RCRI) Is a Useful Tool for Evaluation of Perioperative Cardiac Morbidity in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2013; 96(7): 639-643.
15. Lentine K.L., Costa S.P. et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(5): 434-480.
16. Lee T.H. Reducing cardiac risk in noncardiac surgery. *N Engl J Med* 1999; 341: 1838-1840.
17. Hypolite I.O., Bucci J. et al Acute coronary syndromes after renal transplantation in patients with end-stage renal disease resulting from diabetes. *Am J Transplant* 2002; 2(3): 274–281.

18. Oliveras A., Roquer J. et al. Stroke in renal transplant recipients: epidemiology, predictive risk factors and outcome. *Clin Transplant* 2003; 17(1): 1–8.
19. Fleisher L.A., Beckman J.A. et al. ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery) developed in collaboration with the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology and Society for Vascular Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(17): 1707-1732.
20. Kasiske B.L., Cangro C.B. et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant* 2001; 1: 3-95.
21. Vandenberg B.F., Rossen J.D. et al. Evaluation of diabetic patients for renal and pancreas transplantation: noninvasive screening for coronary artery disease using radionuclide methods. *Transplantation* 1996; 62: 1230-1235.
22. Marwick T.H., Steinmuller D.R. et al. Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation* 1990; 49(1): 100-103.
23. Keyzer K., Van Laecke S. et al. Human Cytomegalovirus and Kidney Transplantation: A Clinician's Update. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(1): 118-126.
24. Opelz G., Döhler B. Reduced Rate of Cardiovascular Death After Cytomegalovirus Prophylaxis in Renal Transplant Recipients. *Transplantation* 2015; 99: 1197–1202.

25. Humar A. et al. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 578–86.
26. Courivaud C., Bamoulid J. et al. Cytomegalovirus Exposure and Cardiovascular Disease in Kidney Transplant Recipients. *J Infect Dis* 2013; 207(10): 1569–1575.
27. Jeong S.J. et al. Anti-cytomegalovirus antibody levels are associated with carotid atherosclerosis and inflammatory cytokine production in elderly Koreans. *Clin Chim Acta* 2015; 445: 65-69.
28. Epstein S.E., Zhu J. et al. Insights into the role of infection in atherogenesis and in plaque rupture. *Circulation* 2009; 119: 3133–3141.
29. Hernandez D. et al. Cytomegalovirus disease is not a major risk factor for ischemic heart disease after renal transplantation. *Transplantation* 2001; 72(8): 1395-1399.
30. Izadi M., Fazel M. et al. Cytomegalovirus localization in atherosclerotic plaques is associated with acute coronary syndromes: report of 105 patients. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2012; 8(2): 42-46.
31. Xenaki E., Hassoulas J. et al. Detection of cytomegalovirus in atherosclerotic plaques and nonatherosclerotic arteries. *Angiology* 2009; 60(4): 504-508.
32. Famularo G. et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease. *Ann Ital Med Int* 2000; 15(2): 144-155.
33. Desai R., Collett D. Impact of Cytomegalovirus on Long-Term Mortality and Cancer Risk After Organ Transplantation. *Transplantation* 2015; 99(9): 1989-1994.
34. Grattan M.T., Moreno-Cabral C.E. et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261(24): 3561-3566.

35. Humar A., Gillingham K. et al. Increased incidence of cardiac complications in kidney transplant recipients with cytomegalovirus disease. *Transplantation* 2000; 70(2): 310-313.
36. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation* 2012; 126(5): 617-663.
37. De Lima J.J.G., Sabbaga E. et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension* 2003; 42: 263– 268.
38. Gowdak L.H.W., de Paula F.J. et al. Screening for significant coronary artery disease in high-risk renal transplant candidates. *Coron Artery Dis.* 2007; 18: 553– 558.
39. Kiberd B., Panek R. Cardiovascular Outcomes in the Outpatient Kidney Transplant Clinic: The Framingham Risk Score Revisited. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(3): 822– 828.
40. Marcen R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation – current controversies. *NDT* 2006; 21: 3–8.

Publikacje własne